

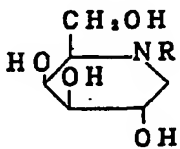
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

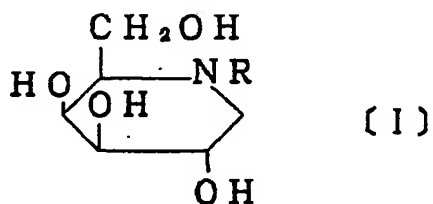


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>5</sup> <b>C07D 211/46, A61K 31/445</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO 92/00277</b>  (43) 国際公開日 1992年1月9日 (09. 01. 1992)
(21) 国際出願番号 POT/JP91/00866 (22) 国際出願日 1991年6月27日 (27. 06. 91)  (30) 優先権データ 特願平2/173629 1990年6月29日 (29. 06. 90) JP 特願平3/35546 1991年2月4日 (04. 02. 91) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 江達洋治 (EZURE, Yohji) [JP/JP] 〒520-21 滋賀県大津市野郷原2-21-22 Shiga, (JP) 丸尾重昭 (MARUO, Shigeaki) [JP/JP] 〒567 大阪府茨木市南安成2-2 13-104 Osaka, (JP) 宮崎寛寛 (MIYAZAKI, Katsunori) [JP/JP] 〒020-01 岩手県盛岡市月が丘三丁目32-35 Iwate, (JP) 山田良義 (YAMADA, Naoyoshi) [JP/JP] 〒607 京都府京都市山科区大宅坂ノ辻町29-4-204 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 片岡 宏, 外 (KATAOKA, Hiroshi et al.) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), OA, OH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVE  (54) 発明の名称 ビペリジン誘導体  <div style="text-align: center;">  <span style="margin-left: 20px;">(I)</span> </div>  (57) Abstract <p>A 3,4,5-trihydroxypiperidine derivative of general formula (I), having a <math>\beta</math>-galactosidase inhibitory action and therefore usable as a carcinostatic agent, wherein R represents a C<sub>1</sub> to C<sub>18</sub> saturated or unsaturated hydrocarbon group which may be substituted with a linear, branched or cyclic group.</p>		

(57) 要約

本発明に係る化合物は次の一般式〔I〕



(式中Rは、直鎖状、分枝状若しくは環状の置換基を有していてもよい炭素数1～18の飽和炭化水素又は不飽和炭化水素を示す。)で表される3, 4, 5、-トリヒドロキシピペリジン誘導体である。

本発明化合物はβ-ガラクトシダーゼ阻害作用を有しているので、制癌剤として使用しうるものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GI ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル

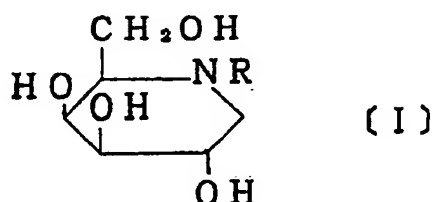
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

## ピペリジン誘導体

## 技 術 分 野

本発明は、次の一般式〔I〕で表されるピペリジン誘導体に関する。



式中Rは、直鎖状、分枝状若しくは環状の置換基を有していてもよい炭素数1～18の飽和炭化水素又は不飽和炭化水素を示す。

## 背 景 技 術

RNAウイルスで癌化した3T3線維芽細胞では、グルコシダーゼ活性、特にβ-ガラクトシダーゼ活性が上昇することがボスマンらにより報告されている(H. B. Bosmann et al., Biochem. Biophys. Acta, 264, 339(1972))。従って、β-ガラクトシダーゼ阻害物質は、制癌剤又は癌の転移抑制剤として利用できる可能性を有しており、これまで種々研究され、例えば、特願昭57-74090；特公昭53-31238；特願昭60-123135；The Journal of Antibiotics, 28, 1006(1975)；同32(3), 212(1979)；同32(3), 217(1979)等に記載されている。

## 発 明 の 開 示

$\beta$ -ガラクトシダーゼ阻害物質を制癌剤として利用するためには、より強い阻害活性を有するもの程、投与量、副作用等の点で有利であることは容易に想像され得る。

そこで、本発明者らは、公知化合物よりもより阻害活性の強い化合物を見出すことを主目的として検討を行った。

本発明者らは、鋭意検討の結果、上記一般式〔I〕で表される3, 4, 5-トリヒドロキシピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が強い阻害活性を有することを見出し、ようやく本発明を完成するに至った。本発明化合物は、文献未記載の新規化合物である。

ここに直鎖状、分枝状若しくは環状の飽和又は不飽和の炭化水素としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ヘプチル、*n*-ドデシル、ビニル、アリル、イソプロベニル、ブテニル、ヘプテニル、デセニル、エチニル、プロピニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロベニルメチル、シクロブテニルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル等を挙げることができる。

置換基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ヘプチル、水酸基、シアノ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ヘキサノイル、ラウロイル、ベンゾイル、トルオイル、シンナモイル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、

ブトキシ、ペンチルオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、  
メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、メトキ  
シカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、  
ホルミルオキシ、アセトキシ、ベンゾイルオキシ、アミノ、  
メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルア  
ミノ、エチルメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルア  
ミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミ  
ノ、プロポキシカルボニルアミノ、アセチルメチルアミノ、  
スルホ、スルファモイル、スルホアミノ、カルバモイル、メ  
チルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモ  
イル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチ  
ルカルバモイル、ウレイド、メチルウレイド、ジメチルウレ  
イド、エチルウレイド、ジエチルウレイド、エチルメチルウ  
レイド、フェニルウレイド、チオウレイド、メチルチオウレ  
イド、ジメチルチオウレイド、エチルチオウレイド、ジエチ  
ルチオウレイド、エチルメチルチオウレイド、フェニルチオ  
ウレイド、グアニジノ等を、及び上記置換基の1種以上で置  
換されていてもよいフェニル、フェノキシ、トシル、シクロ  
プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、  
シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シ  
クロヘキセニル、ピロリル、チエニル、フリル、テオニル、  
ピリジル、ピペリジノ、ピペリジル、モルホリル、キノリル、  
インドリル、フタルイミド、アニリノ等を挙げることができる。  
更に、 $\alpha$ -D-グルコピラノシル、 $\beta$ -D-グルコピラ  
ノシル等も置換基として挙げることができる。

また、薬理学的に許容される塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の金属塩の他、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩等の有機塩基の塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等を挙げることができる。

本発明化合物は、糖蛋白質糖鎖におけるガラクトースプロセッシングに係る酵素の阻害剤として利用できる可能性があり、糖蛋白質糖鎖プロセッシングの研究用試薬、糖鎖プロセッシングに係る $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、例えば、カスタノスペルミン、1-デオキシノジリマイシンが抗ウイルス作用 (Pleet et al., *FEBS Lett.*, 237, 128(1988))、癌細胞転移抑制作用 (G. Pulverer et al., *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*, 114, 217(1988))又は免疫調節作用を有するように、それらの作用を持つ薬剤として期待される。

更に、食品、例えば、砂糖、ポテト、ジュース、ビール、チョコレート、ジャム又は飴等に本発明化合物の有効量を1種以上加えて保存性を高めることもできる。

本発明の要旨は、上記化合物〔I〕そのものにある。

本発明化合物の具体例としては、N-メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-エチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-プロピル-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2, 3-ジメチルブチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2, 2, 3-トリメチルペンチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-tert-ブチル-1-デオキシガ

ラクトスタチン、N-n-ペンチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-イソペンチル-デオキシガラクトスタチン、N-sec-ペンチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-(3-エチル-2-イソプロピルペンチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-ヘキシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-ヘプチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-イソヘキシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-イソヘプチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-オクチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-イソオクチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-デシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-ドデシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-テトラデシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-ヘキサデシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-オクタデシル-1-デオキシガラクトスタチン、N-シクロプロピルメチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-シクロペンチルメチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-シクロヘキシルメチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2-ヒドロキシエチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(3-ヒドロキシプロピル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(4-ヒドロキシブチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(5-ヒドロキシペンチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-(2-メトキシエチル)-1-デオキシガラクトスタチン、N-

(2-プロポキシエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-アセトキシエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(4-ベンゾイルオキシブチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-アミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-ジメチルアミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-アセチルアミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-ベンゾイルアミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-プロポキシカルボニルアミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-(N', N'-アセチルメチル)アミノエチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-(N'-メチルウレイド)エチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-(N'-フェニルウレイド)エチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-(N'-メチルチオウレイド)エチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-(N'-フェニルチオウレイド)エチル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(3-アミノプロピル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(3-アセチルアミノプロピル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(3-ベンゾイルアミノプロピル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(3-(N'-メチルウレイド)プロピル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-シンナミル - 1-デオキシガラクトスタチン、  
2-フェノキシエチル - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(p-エトキシカルボニルフェノキシ)エチル - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(2-ベンジル



オキシエチル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (3 - フェノキシカルボニルプロピル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (4 - アミノブチル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - アリル - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (2 - ブテニル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (3 - ブテニル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (5 - ヘキセニル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (9 - デセニル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - カルボキシメチル - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (2 - カルボキシエチル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - エトキシカルボニルエチル - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - カルバモイルメチル - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (N' - エチルカルバモイルメチル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (N' - ブチルカルバモイルメチル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (3 - スルホプロピル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (3 - スルファモイルプロピル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (o - カルボキシベンジル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (o - ニトロベンジル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンジル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - ベンゾイルメチル - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (2 - プロピニル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N - (p - ヒドロキシベンジル) - 1 - デオキシガラクトスタチン、N

— (4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジル)  
— 1-デオキシガラクトスタチン、N- (4-ニトロ-2-スルホベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (2-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (2-メチルチオベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、ジソジウム N- (2, 4-ジスルホネートベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (2-クロロ-5-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (2-クロロ-6-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (4-クロロ-3-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (5-クロロ-2-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (o-ブロモベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (p-ブロモベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (o-クロロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (m-クロロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (p-クロロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (o-フルオロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (m-フルオロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (p-フルオロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (o-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (5-ヒドロキシ-2-ニトロベンジル) — 1-デオキシガラクトスタチン、N- (m-ヒド

ロキシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(  
p-ヒドロキシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(o-ヒドロキシベンジル) - 1-デオキシガラクトス  
タチン、N-(2, 5-ジヒドロキシベンジル) - 1-デオ  
キシガラクトスタチン、N-(3, 4-ジヒドロキシベンジ  
ル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(p-カルボキ  
シベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(3,  
4-メチレンジオキシベンジル) - 1-デオキシガラクトス  
タチン、N-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシベンジル)  
- 1-デオキシガラクトスタチン、N-(o-メチルベンジ  
ル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(p-メチルベ  
ンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(o-メト  
キシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(m  
-メトキシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N  
-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) - 1-デオキ  
シガラクトスタチン、N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ  
ベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(3, 4  
-ジメトキシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(p-アセチルアミノベンジル) - 1-デオキシガラク  
トスタチン、N-(2, 5-ジメチルベンジル) - 1-デオ  
キシガラクトスタチン、N-(o-エトキシベンジル) - 1  
-デオキシガラクトスタチン、N-(2-メチル-4-メト  
キシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、N-(3,  
5-ジメトキシベンジル) - 1-デオキシガラクトスタチン、  
N-(p-ジメチルアミノベンジル) - 1-デオキシガラク

トスタチン、N-（3，4，5-トリメトキシベンジル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2，4，5-トリメトキシベンジル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2，3-エポキシプロピル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（3-フタルイミドプロピル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-フタルイミドエチル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-ピリジル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-（S- $\beta$ -D-グルコピラノシル-2-メルカプト）エチル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-（O- $\beta$ -D-グルコピラノシル）エチル）-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-フリル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（3-インドリル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-（5-プロモチエニル））メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（2-ピロリル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（3-ピリジル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-（4-ピリジル）メチル-1-デオキシガラクトスタチン、N-ベンジル-1-デオキシガラクトスタチン等を挙げることができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1%～99.5%、好ましくは 0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成

物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

$\beta$ -ガラクトシダーゼ阻害剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、0.1 mg～3 g／日／ヒトの範囲が、好ましくは、1 mg～100 mg／日／ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また、1日1～3回に分割して投与することが望ましい。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、

例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油など）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、

澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いる。

他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含むように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方マイクロ

カプセル化してもよい。該処方ではまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤を用いることによって行うことができる。

#### （合成例）

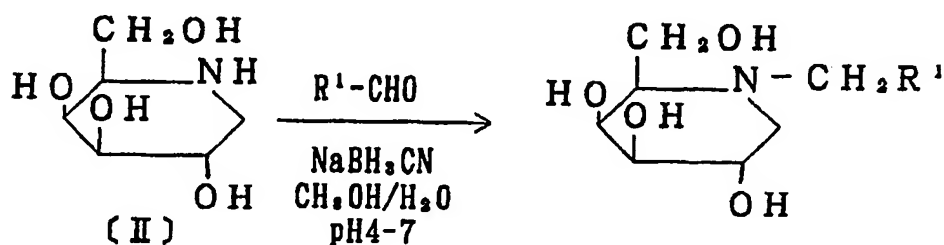
本発明化合物は、1-デオキシガラクトスタチン〔II〕の窒素に結合している水素を公知の方法、例えばカルボニル化合物及び水素供与還元剤により還元的に置換する方法若しく



は直接前記種々の置換基を有する試薬で置換する方法又は〔Ⅱ〕の窒素を公知の方法によりアシル化し還元する方法等によって合成することができる。具体的には、以下の方法を挙げることができる。

### 還元的置換

次の反応式に従って、本発明化合物は、化合物〔Ⅱ〕を適当な溶媒、例えば、水／アルコール混合物中において、ケトン又はアルデヒド及び適当な還元剤、例えば、水素化シアノホウ素アルカリ金属、ジアルキルアミノボラン、水素化ホウ素アルカリ金属等、具体的には水素化シアノホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ )、水素化ホウ素ナトリウム／トリフルオロ酢酸又はラネーニッケル／水素等と 0～100℃ で反応させて得ることができる。



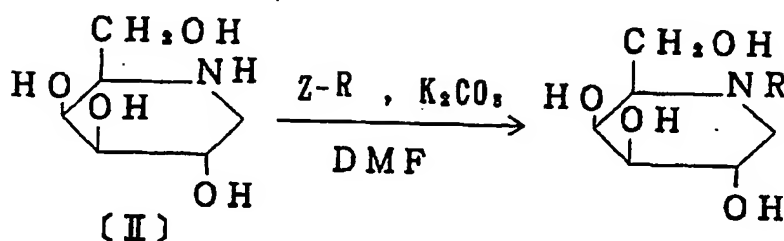
(上記  $\text{R}^1$  は、水素、水酸基又は前記  $\text{R}$  に対すると同じ意味を示す。)

また、ロイカーターバラッハ (Leuekart-Wallach) 反応によることもできる。

### 直接置換

直接窒素に結合している水素を置換基に置き換えることによる本発明化合物の合成は、次の反応式に従って、化合物〔

Ⅱ〕を適当な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド（以下「DMF」という。）中でアルキル化剤（Z-R）及び適当な塩基、例えば、炭酸カリウムと0～100℃で反応させることによって行う。

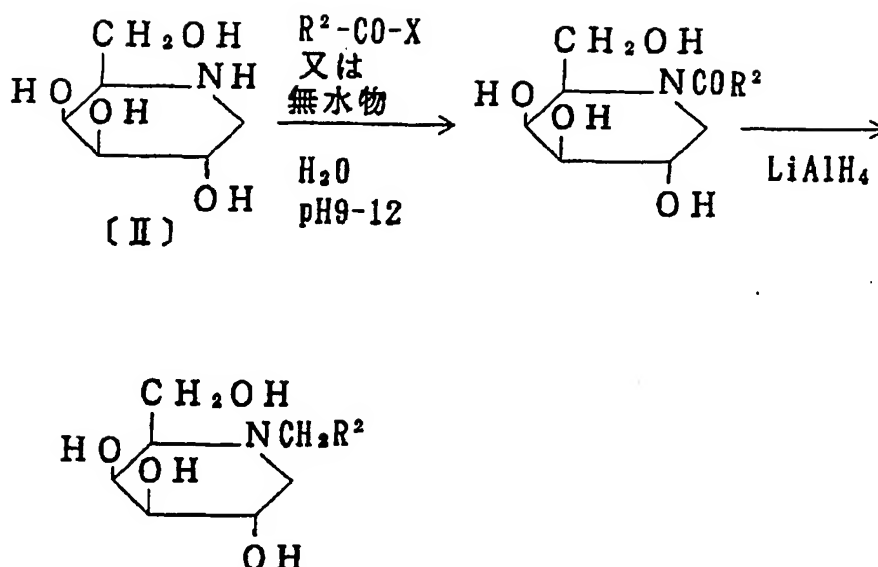


（上記Rは、前記と同じ。Zは、容易に離脱し且つアルキル化剤における通常の基、例えば、塩素、臭素又は沃素等のハロゲンを示す。）

#### アシル化合物の還元

アシル化合物の還元による本発明化合物の合成は、次の反応式に従って、化合物〔Ⅱ〕を適当な溶媒、例えば、水、水／アルコール混合物又はDMF中にてアシルハライド（ $\text{R}^2\text{-CO-X}$ ）又は対応する無水物（ $\text{R}^2\text{-CO-O-CO-R}^2$ ）でアシル化し、適当な還元剤、例えば、水素化アルミニウムリチウム（ $\text{LiAlH}_4$ ）で還元することによって行う。

（以下次頁）



(上記 $R^2$ は、前記 $R$ に対すると同じ意味を示す。 $X$ は、ハロゲン、例えば、塩素、臭素又は沃素を示す。)

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、参考例及び試験例により本発明化合物を更に詳しく説明するが、言うまでもなく本発明は、これらに限定されない。

#### 参考例1 N-ベンジルオキシカルボニルモラノリンの合成

モラノリン 16.3g (0.1モル) 及び炭酸水素ナトリウム 8.4g (0.1モル) を水 160ml 及びクロロホルム 160ml に溶解し、氷冷下ベンジルオキシカルボニルクロライド 20.47g (0.12モル) を添加して激しく攪拌した。8時間後、再び氷冷下炭酸水素ナトリウム 0.84g (0.01モル) ベンジルオキシカルボニルクロライド 5.12g (0.03モル) を添加し、6時間反応した。そして、水層のpHを5-6に調整し、等量のクロロホルムで3回抽出を行なった後、水層を乾燥した。次いで、得られた

固形物に酢酸エチル及びエタノール（１：１）を加え不溶物を濾過し、濾液を乾燥して、オイル状の本化合物 30g（定量的）を得た。

参考例 2 N-ベンジルオキシカルボニル-4, 6-0-ベンジリデンモラノリンの合成

参考例 1 の化合物 29g（97ミリモル）、無水トルエンスルホン酸 3.34g（19ミリモル）、ベンズアルデヒドジメチルアセタール 29.4g（194ミリモル）及び活性硫酸カルシウム 29g を DMF 290ml に加え、30℃にて24時間攪拌した。そして、反応液に強塩基性イオン交換樹脂（ダイヤイオン SA-11A0H<sup>-</sup>型）を加えて中和し、不溶物を濾過後、濾液を乾燥し、酢酸エチル及びヘキサンで結晶化して非晶質物質の本化合物 29g（収率72%）を得た。融点 134～138℃。

参考例 3 N-ベンジルオキシカルボニル-2, 3-ジ-0-ベンジル-4, 6-0-ベンジリデンモラノリンの合成

参考例 2 の化合物 27g（70ミリモル）及び60%水素化ナトリウム 21g（875ミリモル）を DMF 1000ml に加え、30分間攪拌した。次いで氷冷下ベンジルブロマイド 170g（995ミリモル）を滴下し、二日間放置した。放置後、メタノールを加え、反応液を乾燥して得られたオイル状物質をクロロホルムに溶解し、水で数回抽出し、クロロホルム層を乾燥した。そして、得られたオイル状物質をシリカゲルカラムクロマト（ワコーゲル C-200）に付し、ヘキサン-酢酸エチル（9：1）で溶出し、オイル状の本化合物 37.5g（収率94%）を得た。

参考例 4 N-ベンジルオキシカルボニル-2, 3-ジ-0

ーベンジルモラノリンの合成

参考例 3 の化合物 36.5g (64ミリモル) を酢酸 320ml 及び水 80ml に溶解し、60℃にて 6 時間攪拌した。攪拌後、反応液を乾燥し、本化合物を含有するオイル状物質 36.3g を得た。

参考例 5 N, 6-〇-カルバモイル-2, 3-ジ-〇-ベンジルモラノリンの合成

参考例 4 の化合物を含むオイル状物質 36.3g 及び炭酸カリウム 40g をメタノール 360ml 及び水 40ml に溶解し、60℃で 4 時間攪拌した。攪拌後、反応液を乾燥し、得られた固形物をクロロホルムに溶解して水で数回抽出した。そして、クロロホルム層を乾燥し、酢酸エチル及びヘキサンにて結晶化して非晶質物質 19g を得た。融点 110～111℃。

参考例 6 N, 6-〇-カルバモイル-2, 3-ジ-〇-ベンジル-4-〇-メシルモラノリンの合成

参考例 5 の化合物 19g (51ミリモル) 及びトリエチルアミン 15.6g (154ミリモル) をアセトン 200ml に溶解し、氷冷下メシルクロライド 9.8g (85ミリモル) を滴下し、30 分間攪拌した。攪拌後、反応液を乾燥し、0.1N 塩酸及び酢酸エチルで分配して酢酸エチル層を乾燥した。次いで、0.1N 炭酸水素ナトリウム及びクロロホルムで分配してクロロホルム層を乾燥した。そして、酢酸エチル、クロロホルム及びヘキサンにて結晶化し、本化合物 22.6g (収率 98%) を得た。融点 197～199℃。

参考例 7 N, 6-〇-カルバモイル-2, 3-ジ-〇-ベンジル-4-〇-ベンゾイル-1-デオキシガラクトスタチ

ンの合成

参考例 6 の化合物 22.1g (49ミリモル) 及び安息香酸リチウム 7.54g (58ミリモル) を DMF 30ml に溶解し、100℃で 2 日間撹拌した。撹拌後、反応液を乾燥し、0.2N 炭酸水素ナトリウム及び酢酸エチルで分配し、そして酢酸エチル層を乾燥し、オイル状の本化合物 24.5g (定量的) を得た。次いで、ジエチルエーテルにて非晶質化した。融点 135~137℃。

参考例 8 N, 6-O-カルバモイル-2, 3-ジ-O-ベンジル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

参考例 7 の化合物 24g (50ミリモル) を塩化メチレン 450 ml 及びメタノール 100ml に溶解し、10N 水酸化ナトリウム 5 ml を添加し 50℃で 3 時間撹拌した。撹拌後、反応液に濃塩酸を加えて中和し、乾燥してクロロホルム及び水で分配した。そして、クロロホルム層を乾燥し、本化合物を含有するオイル状物質 20.9g を得た。

参考例 9 2, 3-ジ-O-ベンジル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

参考例 8 の化合物を含むオイル状物質 20g 及び水酸化バリウム 8 水和物をメタノール 320ml 及び水 80ml に溶解し、還流下 4 時間撹拌した。撹拌後、反応液にドライアイス投入して 8500rpm で遠心分離を行ない沈殿物をメタノールで洗い再び遠心分離した。そして、上清を合わせて乾燥し、0.1N 塩酸及びクロロホルムで分配し、塩酸層を炭酸ナトリウムで弱塩基性にして本化合物を酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を乾燥し、酢酸エチル及びヘキサンにて板状晶 11.82g

を得た。融点 126～128℃。

#### 参考例10 1-デオキシガラクトスタチン塩酸塩の合成

参考例9の化合物 10gを液体アンモニアに溶解し、金属ナトリウム2.8gを加えてアセトンドライアイス中で30分間攪拌した。そして、反応液の青色が消えるまで塩化アンモニウムを加え、次いでアンモニアを気化させ残った固形物を強酸イオン交換樹脂（ダウエックス 50WX-2 H<sup>+</sup>型）のカラムに導入し、水洗後、1Nアンモニアで溶出し溶離液を乾燥した。続いて、強塩基性イオン交換樹脂（ダイヤイオンSA-11A OH<sup>-</sup>型）のカラムに導入し、水通過液を乾燥した。最後に得られたオイル状物質をエタノールに溶解し、濃塩酸で弱酸性に調整して本化合物 5.26g（収率90%）の結晶を得た。融点 237～239℃。

$[\alpha]_D$  54.96 (20℃、C=0.997, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C: 36.10 H: 7.07 N: 7.02

実測値 (%) C: 35.97 H: 7.09 N: 7.04

#### 実施例1 N-メチルー1-デオキシガラクトスタチンの合成

1-デオキシガラクトスタチン塩酸塩0.5g（2.5ミリモル）、35%ホルマリン溶液 0.64g（7.5ミリモル）及び水素化シアノホウ素ナトリウム 0.16g（2.5ミリモル）をメタノール12.5ml及び水 2.5mlに溶解し、pH値を氷酢酸によって4～5にし、この混合物を室温で2時間攪拌した。攪拌後、この溶液を強酸イオン交換樹脂（ダウエックス 50WX-2 H<sup>+</sup>型）

に導入し、イオン交換樹脂をメタノールで洗浄し、生成物をメタノール／濃アンモニア＝10：1で溶離した。溶離剤を回転蒸発機で蒸発乾固させた後、生成物を強塩基性イオン交換樹脂（ダイヤイオンSA-11A OH<sup>-</sup>型）に導入し、水通過液を蒸発乾固して得られた生成物をエタノールで再結晶して本発明化合物 0.34gを得た。融点 164～166℃。

$[\alpha]_D$  -3.27 (20℃、C=1.037, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:47.45 H:8.53 N:7.90

実測値 (%) C:47.44 H:8.51 N:7.94

#### 実施例 2 N-エチルー1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにアセトアルデヒドを用いて実施例 1と同様にして合成した。融点 159～161℃。

$[\alpha]_D$  -21.31 (20℃、C=1.032, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:50.25 H:8.96 N:7.32

実測値 (%) C:49.96 H:8.85 N:7.31

#### 実施例 3 N-n-プロピルー1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにプロピオンアルデヒドを用いて実施例 1と同様にして合成した。融点 120～122℃。

$[\alpha]_D$  -27.00 (20℃、C=0.985, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:52.67 H:9.33 N:6.82



実測値 (%) C:52.52 H:9.21 N:6.87

実施例 4 N-イソブチル-1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

ホルマリンの代わりにイソブタナールを用いて実施例 1 と同様に合成し、塩酸塩として結晶化した。融点 142~145℃。

$[\alpha]_D$  1.93 (20℃、C=0.516, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> · HCl として)

計算値 (%) C:46.97 H:8.67 N:5.48

実測値 (%) C:46.81 H:8.67 N:5.46

実施例 5 N-n-ヘプチル-1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

ホルマリンの代わりにヘプタナールを用いて実施例 1 と同様に合成した。融点 125~127℃。

$[\alpha]_D$  -25.92 (20℃、C=1.003, MeOH)

元素分析値 (C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> として)

計算値 (%) C:59.74 H:10.41 N:5.36

実測値 (%) C:59.25 H:10.41 N:5.37

実施例 6 N-n-ドデシル-1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

ホルマリンの代わりにドデカナールを用いて実施例 1 と同様に合成した。融点 124~128℃。

$[\alpha]_D$  -14.41 (20℃、C=0.999, DMSO)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> として)

計算値 (%) C:65.22 H:11.25 N:4.23

実測値 (%) C:64.79 H:10.91 N:4.22

実施例 7 N-(3-フェニルプロピル)-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりに3-フェニルプロパナールを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 100~104℃。

$[\alpha]_D$  -25.94 (20℃、C=0.501, MeOH)

元素分析値 ( $C_{15}H_{23}NO_4$  として)

計算値 (%) C:64.04 H:8.24 N:4.98

実測値 (%) C:64.01 H:8.35 N:5.02

実施例 8 N-p-クロロベンジル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにp-クロロベンズアルデヒドを用いて実施例1と同様にして合成し、塩酸塩として結晶化した。融点 101~104℃。

$[\alpha]_D$  12.59 (20℃、C=1.000,  $H_2O$ )

元素分析値 ( $C_{15}H_{23}NO_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  として)

計算値 (%) C:46.86 H:6.05 N:4.20

実測値 (%) C:46.75 H:6.22 N:4.13

実施例 9 N-アリル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

1-デオキシガラクトスタチン塩酸塩0.3g (1.5 ミリモル)、無水炭酸カリウム 0.21g (1.7 ミリモル) をDMF 5 ml に懸濁し、氷冷中、アリルブロマイド0.2g (1.65ミリモル) を加え、この混合物を室温で12時間攪拌した。攪拌後、塩を濾別し、混合物を実施例1と同様に樹脂処理を行ない本発明

化合物 0.19gを得た。融点 144～146℃。

$[\alpha]_D$  -14.69 (20℃、C=1.007, H<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:53.19 H:8.43 N:6.89

実測値 (%) C:53.00 H:8.49 N:6.79

実施例10 N-シンナミルー1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

アリルブロマイドの代わりにシンナミルブロマイドを用いて実施例9と同様にして合成した。融点 66～69℃。

$[\alpha]_D$  -40.63 (20℃、C=0.507, MeOH)

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>・1/2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:62.48 H:7.69 N:4.86

実測値 (%) C:62.56 H:7.68 N:4.89

実施例11 N-メトキシエチルー1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

アセトアルデヒドを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 110～111℃。

$[\alpha]_D$  -14.42 (20℃、C=1.040, H<sub>2</sub>O)

FAB-MAS m/z 222 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析値 (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>として)

計算値 (%) C:48.86 H:8.66 N:6.33

実測値 (%) C:48.43 H:8.83 N:6.37

実施例12 N-(p-フェニルベンジル)-1-デオキシガラクトスタチン  
の合成

フェニルベンズアルデヒドを用いて実施例1と同様にして

合成した。融点 177～178℃。

$[\alpha]_D$  -24.03 (20℃、C=0.491, DMSO)

FAB-MAS  $m/z$  330 ( $M + +1$ )

元素分析値 ( $C_{19}H_{29}NO_4 \cdot 1/4H_2O$ として)

計算値 (%) C:68.35 H:7.09 N:4.19

実測値 (%) C:68.71 H:7.35 N:4.20

実施例13 N-n-ペンチルニルー1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにn-ペンタナールを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 115～116℃。

$[\alpha]_D$  -26.30 (20℃、C=0.517,  $H_2O$ )

FAB-MAS  $m/z$  234 ( $M + +1$ )

元素分析値 ( $C_{11}H_{23}NO_4$ として)

計算値 (%) C:56.63 H:9.94 N:6.00

実測値 (%) C:56.35 H:9.63 N:6.06

実施例14 N-p-メトキシベンジル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにp-アニスアルデヒドを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 122～124℃。

$[\alpha]_D$  -26.62 (20℃、C=0.586,  $H_2O$ )

FAB-MAS  $m/z$  284 ( $M + +1$ )

元素分析値 ( $C_{14}H_{21}NO_4$ として)

計算値 (%) C:59.35 H:7.47 N:4.94

実測値 (%) C:59.05 H:7.43 N:4.91

実施例15 N-(p-メチルチオベンジル)-1-デオキシ

ガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりに p-メチルチオベンズアルデヒドを用いて実施例 1 と同様にして合成した。融点 120～123℃。

PAB-MAS m/z 300 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S · 1/2 H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:54.52 H:7.20 N:4.54

実測値 (%) C:54.38 H:6.91 N:4.72

実施例 16 N-フェニルエチル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用いて実施例 1 と同様にして合成した。融点 188～190℃。

PAB-MAS m/z 268 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> として)

計算値 (%) C:62.90 H:7.93 N:5.24

実測値 (%) C:62.57 H:8.01 N:5.32

実施例 17 N-(1'-デオキシガラクトイル)-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりに D-ガラクトースを用いて実施例 1 と同様にして合成した。融点 79～82℃。

[α]<sub>D</sub> -17.60 (20℃、C=0.284, H<sub>2</sub>O)

PAB-MAS m/z 328 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub> · 2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:39.67 H:8.04 N:3.85

実測値 (%) C:39.70 H:8.32 N:4.15

実施例 18 N-(p-アセトアミドベンジル)-1-デオキ

シガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりに p-アセトアミノベンズアルデヒドを用いて実施例 1 と同様に合成した。融点 95~96℃。

$[\alpha]_D$  -20.73 (20℃、C=0.492, H<sub>2</sub>O)

FAB-MAS m/z 311 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 3/4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:55.63 H:7.31 N:8.65

実測値 (%) C:55.89 H:7.55 N:8.64

実施例19 N-フェニルプロピル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにフェニルプロパナールを用いて実施例 1 と同様に合成した。融点 100~ 104℃。

$[\alpha]_D$  -25.94 (20℃、C=0.501, MeOH)

FAB-MAS m/z 282 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> として)

計算値 (%) C:64.04 H:8.24 N:4.98

実測値 (%) C:64.01 H:8.35 N:5.02

実施例20 N-シクロヘキシルメチル-1-デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにシクロヘキサンカルボキサルデヒドを用いて実施例 1 と同様に合成した。融点 72~73℃。

$[\alpha]_D$  -39.72 (20℃、C=0.715, H<sub>2</sub>O)

FAB-MAS m/z 260 (M + +1)

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> · 1/4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:59.18 H:9.74 N:5.31

実測値 (%) C:58.89 H:9.77 N:5.29

実施例21 N-(3'-メチルチオプロピル)-1-デオキシ  
ガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりにメチルチオプロピオンアルデヒドを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 121~124℃。

$[\alpha]_D$  -16.00 (20℃、C=0.550, H<sub>2</sub>O)

FAB-MAS m/z 252 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:46.13 H:8.51 N:5.38

実測値 (%) C:46.11 H:8.21 N:5.30

実施例22 N-(3'-メチル-4'-メトキシベンジル)-1-  
デオキシガラクトスタチンの合成

ホルマリンの代わりに3-メチル-4-メトキシベンズアルデヒドを用いて実施例1と同様にして合成した。融点 185~187℃。

FAB-MAS m/z 298 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>として)

計算値 (%) C:60.59 H:7.80 N:4.71

実測値 (%) C:60.48 H:7.82 N:4.66

実施例23 N-n-ブチル-1-デオキシガラクトスタチンの  
合成

アリルブロマイドの代わりにn-ブチルブロマイドを用いて実施例9と同様にして合成した。融点 121~123℃。

$[\alpha]_D$  -23.90 (20℃、C=0.502, H<sub>2</sub>O)

FAB-MAS m/z 220 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析値 ( $C_{10}H_{21}NO_4$  として)

計算値 (%)    C:54.77    H:9.65    N:6.39

実測値 (%)    C:54.33    H:9.56    N:6.36

実施例24 N-(3-カルボキシプロピル)-1-デオキシ  
ガラクトスタチンの合成

アリルブロマイドの代わりに3-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例9と同様にして合成した。融点 105~ 107℃。

$[\alpha]_D$  8.10 (20℃、C=0.148,  $H_2O$ )

FAB-MAS m/z 250 ( $M + +1$ )

元素分析値 ( $C_{10}H_{19}NO_6 \cdot H_2O$  として)

計算値 (%)    C:44.94    H:7.92    N:5.24

実測値 (%)    C:44.58    H:7.97    N:5.24

試験例

$\beta$ -ガラクトシダーゼ阻害活性

O-ニトロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトピラノースを基質として $\beta$ -ガラクトシダーゼを作用せしめ、加水分解されて遊離するO-ニトロフェノールを比色法で定量することにより測定した。即ち、100mM酢酸緩衝液 0.9ml (pH 5.0)、検体を含む溶液 (100mM酢酸緩衝液 pH 5.0に溶解) 0.1ml及び20mM基質溶液 0.5mlの混液を37℃で5分間予備加温した後、10mM酢酸緩衝液 pH 5.0に溶かした。次いで、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ溶液 0.5mlを加え、37℃で15分間反応した。そして、420nmにおける吸光度 (A) を測定し、同時に検体を含まない反応液の吸光度 (B) を測定し、阻害率を  $(B - A) / B \times$



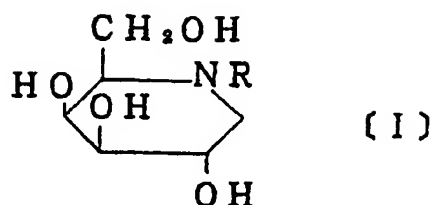
100により算出し、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を50%阻害する濃度 ( $IC_{50}$ ) を求めた。2回行った試験 (試験例1と試験例2) の結果を表1に示す。なお、 $\beta$ -ガラクトシダーゼはアスペルギルス属 (*Aspergillus* sp.) 由来のものを用いた。本発明化合物が、強い $\beta$ -ガラクトシダーゼ阻害活性を有していることが明らかである。

表1  $\beta$ -ガラクトシダーゼ阻害活性

試験例 1		試験例 2	
実施例 番号	$IC_{50}$ (ng/ ml)	実施例 番号	$IC_{50}$ (ng/ ml)
1	15	11	59
2	82	12	166
3	44	13	113
4	40	14	391
5	32	15	393
6	23	16	21
7	88	17	49
8	180	18	340
9	187	20	37
10	175	21	49
対照 (1-デオキシ ガラクトスタチン 塩酸塩)	451	22	359
		23	154
		24	351
		対照 (1-デオキシ ガラクトスタチン 塩酸塩)	440

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式〔I〕



(式中 R は、直鎖状、分枝状若しくは環状の置換基を有していてもよい炭素数 1～18 の飽和炭化水素又は不飽和炭化水素を示す。) で表される 3, 4, 5-トリヒドロキシピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00866

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D211/46, A61K31/445		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D211/46, A61K31/445	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	JP, A, 62-242663 (Bayer AG), October 23, 1987 (23. 10. 87) & EP, A2, 240,868	1
A	JP, A, 61-200967 (Bayer AG), September 5, 1986 (05. 09. 86) & EP, A2, 193,770	1
A	JP, A, 57-134465 (Bayer AG), August 19, 1982 (19. 08. 82) & EP, A1, 55431	1
A	JP, A, 64-31764 (Bayer AG), February 2, 1989 (02. 02. 89) & EP, A2, 298,350	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
August 30, 1991 (30. 08. 91)		September 17, 1991 (17. 09. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/ 00866

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. <sup>4</sup> C07D211/46, A61K81/445		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D211/46, A61K81/445	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 62-242668 (バイエル・アクチエンゲゼル シャフト), 28. 10月. 1987 (28. 10. 87) &EP, A2, 240,868	1
A	JP, A, 61-200967 (バイエル・アクチエンゲゼル シャフト), 5. 9月. 1986 (05. 09. 86) &EP, A2, 193,770	1
A	JP, A, 57-184465 (バイエル・アクチエンゲゼル シャフト), 19. 8月. 1982 (19. 08. 82) &EP, A1, 55481	1
A	JP, A, 64-81764 (バイエル・アクチエンゲゼル	1
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 証 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
80. 08. 91	17.09.91	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 8 2 1 8
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	渡 辺 仁

第2ページから続く情報

( 頁欄の続き )

シャフト),  
2. 2月. 1989(02. 02. 89)  
&EP, A2, 298,850

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつPCT 規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。